



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO**

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**O USO DE PRF (PLATELET RICH FIBRIN) NA REGENERAÇÃO
PERIODONTAL**

Ana Sofia Fontes Barbosa Pedrosa

Dissertação de Investigação do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária
apresentado à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Porto, 2017



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA**
UNIVERSIDADE DO PORTO

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**O USO DE PRF (PLATELET RICH FIBRIN) NA REGENERAÇÃO
PERIODONTAL**

Ana Sofia Fontes Barbosa Pedrosa

up201006192@fmd.up.pt

Dissertação de Investigação do Programa de Mestrado Integrado em Medicina Dentária
apresentado à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

Orientador

Ricardo Manuel Casaleiro Lobo de Faria e Almeida

(Professor Catedrático da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

Co-orientador

Marta dos Santos Resende

(Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto)

Porto, 2017

RESUMO

A doença periodontal afeta grande parte da população e a sua progressão de caráter inflamatório pode desencadear a perda de inserção dos tecidos de suporte do periodonto, levar à perda óssea e consequentemente à perda de peças dentárias.

O tratamento passa, portanto, pela regeneração dos tecidos perdidos. No entanto, este é um processo complexo que implica interações inerentes e individuais ao hospedeiro.

Atualmente existem diversas técnicas desenvolvidas, sendo que o uso terapêutico de *Platelet Rich Fibrin* (PRF) tem sido amplamente usado em áreas como cirurgia plástica, cosmética, ortopedia, medicina desportiva, cirurgia maxilo-facial e mais recentemente em medicina dentária.

A sua utilização em casos de lesões intra-ósseas e lesões de furca têm sido descritas na literatura, tendo resultados clinicamente positivos comparados com outras técnicas e materiais utilizados na regeneração periodontal.

Devido às exigências estéticas cada vez maiores e à procura inerente ao biomaterial “*gold standart*” para o tratamento regenerativo da doença periodontal, foi realizada uma revisão bibliográfica que tem como principais objetivos reunir e analisar a informação existente na literatura relativamente ao uso do biomaterial PRF na regeneração periodontal bem como a sua eficácia a nível clínico na periodontologia.

Palavras-chave: PRF; Platelet Rich Fibrin; Periodontal Regeneration;

ABSTRACT

Periodontal disease affects a large part of the population and its inflammatory progression can trigger a loss of insertion of the tissues supporting periodontium, lead to weight loss and consequently loss of dental pieces. The treatment passes through the regeneration of the lost tissues.

However, this is a complex process involving inherent and individual interactions due to the host. Currently, there are several techniques developed, and the therapeutic use of PRF has been widely used in areas such as plastic surgery, cosmetics, orthopedics, sports medicine, maxillofacial surgery and more recently in dentistry.

Its use in cases of intraosseous lesions and furcation lesions have been described in the literature, with clinically positive results compared to other techniques and materials used in periodontal regeneration.

Derived from the increasing aesthetic requirements and the inherent demand for the "gold standart" biomaterial for this high prevalence pathology, a bibliographical review was carried out, whose main objective is to gather and analyze information in the literature regarding the use of the PRF biomaterial in the Periodontal regeneration as well as its clinical effectiveness in periodontology. This topic is of importance of the use and effectiveness of this biomaterial for the regeneration of the periodontal tissues, elucidating on its contribution to the resolution of the disease.

Keywords: ‘PRF’ ; ‘Platelet Rich Fibrin’ ; ‘Periodontal Regeneration’

Aos meus avós,

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof Doutor Ricardo Faria Almeida, pelo qual tenho uma admiração pelo seu profissionalismo e pela sua carreira. Obrigada por toda a disponibilidade prestada. Que um dia eu consiga aproximar-me do seu exemplo.

À minha co-orientadora, Prof Doutora Marta Resende, o meu sincero agradecimento pela coorientação neste projeto. Muito obrigada pelo profissionalismo, pela sincera amizade e pela total disponibilidade que sempre revelou para comigo. O seu apoio e orientação foram determinantes na elaboração desta monografia.

Ao Prof Doutor José António Lobo Pereira, expresse o meu profundo agradecimento pela sabedoria e apoio incondicionais que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimularam o meu desejo de querer, sempre, saber mais e a vontade constante de querer fazer melhor.

Ao Doutor Jakub Dyba, professor assistente do departamento de “Periodontal Diseases” da PUMS (Poznan University of Medical Sciences). Sem ele este projeto não existiria. Ensinou-me e motivou-me para este tema e, tomou este trabalho como seu. Obrigada pela amabilidade e ajuda prestadas.

À minha binómia e acima disso, amiga, Vera. Pela força, pelo apoio e por nunca me deixares desistir quando o mundo parece acabar. Por teres sido o meu porto de abrigo e a minha família naquela que foi uma das maiores aventuras nas nossas vidas. Contigo cresci, aprendi e partilhei esta etapa. Que a nossa amizade dure para a vida.

Às amigas, nacionais e internacionais, ao longo deste percurso académico. Com vocês, que não preciso de enumerar, cresci e partilhei a minha vida. Ampararam as minhas quedas e fizeram com que eu chegasse mais longe.

Ao Rui, que em tão pouco tempo mostrou que uma amizade se mostra por pequenas grandes ações. Obrigada, do fundo do coração.

Ao meu irmão, Jorge, que sempre depositou total confiança em mim e não me deixou desistir do meu sonho.

Por último e o mais especial agradecimento, aos meus avós, Alice e Manuel. A vocês devo TUDO o que sou hoje! Por me proporcionarem as melhores oportunidades de vida, pela paciência e por terem sempre acreditado em mim.

A todos, o meu sincero agradecimento.

“Today I will do what others won't so tomorrow I can do what others can't.”

Jerry Rice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

PRF – Platelet Rich Fibrin

PRP – Platelet Rich Plasma

FC – Factores de Crescimento

DIP – Defeitos Intra-Ósseos Periodontais

CAL – Perda de aderência clínica

PS – Profundidade de Sondagem

PDGFs – Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas

TGF- β 1 – Fator de Crescimento Transformador Beta 1

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

IGF – Fator de Crescimento semelhante à Insulina

OFD - Cirurgia De Retalho de Acesso

ÍNDICE

RESUMO	III
ABSTRACT	IV
AGRADECIMENTOS	VI
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	X
ÍNDICE DE TABELAS.....	X
INTRODUÇÃO.....	1
MATERIAIS E MÉTODOS	4
DESENVOLVIMENTO	6
1. Constituição do Periodonto	7
2. Doença Periodontal.....	8
2.1 Tratamento Periodontal	8
DISCUSSÃO.....	20
CONCLUSÃO	23
BIBIOLOGRAFIA	25
ANEXOS.....	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Formação do coágulo de fibrina, formado acima da camada de leucócitos, após centrifugação.....	14
Figura 2: PRF após centrifugação e pronto a ser utilizado	15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Funções dos FC armazenados em plaquetas	10
Tabela II: Características gerais dos estudos realizados.....	19

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma patologia inflamatória crônica, multifatorial, que pode levar à destruição do periodonto, incluindo osso alveolar, afetando mais de 50% da população mundial adulta (1-8).

O fator etiológico primário para o desenvolvimento de doença periodontal é a acumulação de bio filme dentário subjacente à margem gengival, onde há possibilidade de ocorrerem desequilíbrios com consequente resposta destrutiva inflamatória e imunológica por parte do hospedeiro (3, 9).

A terapia periodontal passa pela eliminação do biofilme dentário e de todos os fatores que favorecem a sua formação (10) bem como tratamento dos efeitos anatómicos por esta causados, desde bolsas periodontais, perda de aderência clínica e perda óssea radiográfica visível (11) e, tem como principal objetivo a regeneração do periodonto. Contudo, este é um processo complexo e multifatorial envolvendo interações moleculares entre diferentes linhagens celulares, incluindo células do ligamento periodontal, osteoblastos e fibroblastos (3).

Atualmente os tratamentos periodontais convencionais (como exemplo a raspagem e alisamento radicular) permitem reduzir a inflamação e a infecção travando a progressão da doença periodontal. No entanto, estes são pouco eficazes em regenerar completamente os tecidos perdidos (12).

A regeneração acontece através do crescimento do mesmo tipo de tecido que foi destruído ou do seu precursor (10) e tem sido parcialmente conseguida através de técnicas cirúrgicas que incluem membranas de regeneração, enxertos ósseos, regeneração tecidual guiada (RTG), fatores de crescimento, entre outros (7).

No entanto estas têm resultados clínicos inconsistentes devido à discrepância entre técnicas e características intrínsecas a cada paciente (por exemplo: tamanho do defeito, higiene oral, hábitos e tipo de infecção) (7).

Desenvolvido por Choukroun, o *platelet rich fibrin* (PRF) - um concentrado plaquetário de 2ª geração (13-17) tem sido utilizado em áreas como cirurgia oral e maxilofacial, cirurgia plástica, cosmética, ortopedia e medicina desportiva (18). No âmbito da Medicina Dentária, tem vários campos de aplicação, como aumento de tecido ósseo para implantologia, levantamento do

seio maxilar, enxerto de alvéolos, cirurgias periodontais estéticas, recessões gengivais e extração de terceiros molares (19, 20).

O uso terapêutico em Periodontologia deste biomaterial autólogo, isto é, obtido através da centrifugação de uma amostra de sangue do próprio paciente, e do seu poder cicatricial e regenerativo derivado das plaquetas e factores de crescimento (FC) presentes (17) é, então, recente (16) e têm vindo a atrair muita atenção, nos últimos anos (5).

O PRF estimula a regulação inflamatória e também o processo imunitário da quimiotaxia e, sendo um material autólogo, elimina qualquer risco de transmissão de doenças (21, 22) onde a matriz tridimensional (18) e densa de fibrina (23) promove uma proliferação celular mais eficiente e consequentemente uma cicatrização mais rápida (24).

Adicionalmente, verificou-se que a sua capacidade de acelerar a cicatrização dos tecidos se deve à promoção da neovascularização, com quase total ausência de eventos infecciosos (18).

Este material natural, proporciona uma perceptível redução do tempo de cicatrização nos tecidos moles e constata-se uma redução na dor pós-operatória (19).

O PRF representa também uma evolução do conceito terapêutico do concentrado de plaquetas pois ao contrário dos outros concentrados de plaquetas usados até então, apresenta algumas vantagens nomeadamente o facto de não haver manuseamento bioquímico do sangue, ter um processo simples, boa relação custo-efetividade, não ser necessário o uso de trombina bovina nem anticoagulantes, permitir uma boa cicatrização pela lenta polimerização, ter um papel de suporte no sistema imunitário e permitir uma boa hemóstase (25). Este biomaterial autólogo providencia assim os mediadores bioquímicos necessários potenciadores da reconstrução do periodonto (26).

Atualmente está descrito na literatura que as plaquetas, através dos processos envolvidos na coagulação e libertação de factores de crescimento, têm significativa importância na cicatrização e regeneração tecidual, uma vez que são responsáveis pelo seu início e orientação. Contudo, a sua aplicabilidade clínica na regeneração periodontal, é controversa.

Nesta monografia efetuou-se uma revisão bibliográfica que teve como principais objetivos reunir e analisar a informação existente na literatura relativamente ao uso do biomaterial PRF na regeneração periodontal bem como a sua eficácia a nível clínico na periodontologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta monografia elaboramos uma pesquisa bibliográfica genérica nas bases de dados *PubMed* e *Thomson Reuters* (ISI) entre os dias 02/01/2017 e 01/05/2017 utilizando as seguintes palavras-chave:

- PRF,
- Platelet Rich Fibrin,
- Periodontal Regeneration,

As palavra-chave foram combinadas da seguinte maneira: “PRF” OR “Platelet Rich Fibrin”; “Periodontal” AND “regeneration”. Eram termos MesH: “regeneration”, sendo que os restantes não faziam parte da lista de termos MesH disponíveis.

Adicionalmente aos artigos que foram selecionados, foram inseridos nas referências, literatura que está disponível na Biblioteca da FMDUP.

Para a elaboração da revisão de aplicação clínica formulámos uma questão clínica:

“A utilização de PRF no tratamento de regeneração periodontal é uma técnica clinicamente eficaz?”

A pesquisa foi realizada na *PubMed* e *Thomson Reuters* (ISI) utilizando a mesma equação booleana referida anteriormente mas com a aplicação dos seguintes filtros:

- Língua inglesa,
- Publicações entre 2000 e 2017,
- *Clinical Trial*,
- *Controlled Clinical Trial*,
- *Randomized Controlled Trial*.

Excluíram-se os artigos em que as amostras fossem animais e em que o PRF foi utilizado como adjuvante com outro tipo de material.

DESENVOLVIMENTO

Nesta secção começamos por referir alguns conceitos que consideramos importantes para a compreensão da temática estudada e posteriormente referimos os resultados dos estudos clínicos seleccionados com a nossa pesquisa bibliográfica que de alguma forma podem responder à questão clínica colocada.

1. Constituição do Periodonto

Periodonto (perio = em torno de; odonto = dente) (27), é o nome dado a todos os tecidos envolvidos na fixação do dente ao osso. É constituído por quatro tecidos (gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar) e tem como principal função a inserção do dente no tecido ósseo maxilar. Proporciona a manutenção da integridade da superfície da mucosa mastigatória, formando uma unidade de desenvolvimento biológica e funcional (27).

A gengiva é componente da mucosa mastigatória que recobre o processo alveolar e circunda o dente. Possui na sua estrutura o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente, denominado por lâmina própria. A sua forma final é adquirida aquando do processo de erupção dentária. Em direcção coronal, a gengiva tem cor rosada, termina na margem gengival livre e possui um contorno festonado. Em direcção apical tem uma aparência flácida e é cor rosa-escuro, é contínua com a mucosa alveolar, estando separadas desta pela denominada linha muco-gengival (27).

O ligamento periodontal tem como principal função suportar as forças de mastigação e conectar o dente ao osso, graças à presença de fibras de colagénio (horizontais, oblíquas e apicais) que se inserem no cemento e no osso (27).

O cemento é caracterizado como sendo um tecido mineralizado especializado, avascular, sem inervação. As suas funções passam pela inserção de fibras do ligamento periodontal na raiz e reparação da superfície radicular (27).

Por fim, o osso alveolar é constituído por dois componentes: o osso alveolar e o processo alveolar, permitindo, em conjunto com o cemento radicular e o ligamento periodontal, a inserção dos dentes como também absorção e distribuição das forças envolvidas na mastigação e por outros tipos de contactos dentários (27).

2. Doença Periodontal

A doença periodontal é uma patologia inflamatória crônica, multifatorial, que atinge os tecidos de suporte dentários. Numa fase inicial, a gengivite, há apenas inflamação dos tecidos que progredindo leva à reabsorção óssea com formação de bolsas e/ou recessão gengival.

A perda destes tecidos de suporte consequentemente leva a mobilidade e perda dentária podendo ter um impacto negativo a nível da saúde oral, qualidade de vida, comunicação, nutrição, confiança e bem-estar, e afetar a componente psicossocial do indivíduo (1-8).

2.1 Tratamento Periodontal

O tratamento periodontal passa por uma relação interdisciplinar entre os vários componentes do periodonto. O conceito do tratamento passa pela eliminação do biofilme dentário tal como dos fatores que conduzem à sua acumulação (10).

O aumento da prevalência da doença e a fraca capacidade regenerativa do periodonto, conduziu à necessidade de efetuar investigação de engenharia tecidual que possibilite a regeneração dos tecidos periodontais (28).

2.1.1 Regeneração Periodontal

O termo regeneração é definido como uma reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou lesada, de tal forma que a arquitetura e a função dos tecidos dessas áreas sejam completamente recuperadas (29, 30).

A regeneração periodontal é definida como um complexo sistema devido à reduzida capacidade regenerativa do periodonto e à complexidade estrutural adjacente dos três tecidos: cemento, ligamento periodontal e tecido ósseo (31). É requerida uma sequência de eventos biológicos, tais como a adesão celular, migração, proliferação e diferenciação, (4, 32) em que cada fase é coordenada e regulada por um conjunto de substâncias bioativas: os Fatores de Crescimento (FC) (33, 34).

2.1.1.1. Plaquetas e Fatores de Crescimento – Mecanismo de Ação

Em todas as feridas, a coagulação do sangue é a primeira fase para a natural cicatrização, contendo substâncias que promovem a reparação tecidular, angiogênese e resposta inflamatória (35).

A regeneração tecidular engloba variados eventos intra e extracelulares, regulados por proteínas de sinalização e por um processo sequencial, no qual estão incluídos eventos de fixação, migração e proliferação celular (24).

As plaquetas são células de formato irregular, de tamanho pequeno, anucleares, com cerca de 2-4 μm de diâmetro, que têm um papel fundamental na hemostasia, sendo uma proveniência natural de fatores de crescimento (acumulados nos grânulos alfa). São importantes intervenientes na reparação tecidular e crescimento ósseo (35-37), tornando-se assim uma importante chave no processo de cura e cicatrização, sendo que o seu uso concentrado pode ser um acelerador nestes processos.

Os FC estimulam e atraem as células-tronco para o local lesado, promovendo a mitose celular e induzindo angiogênese e osteogênese. Após ativação das plaquetas aprisionadas dentro da rede de fibrina estimulam uma resposta mitogénica de células do periosteio para alcançar a cura óssea. Na angiogênese os FC atuam na fase de estimulação, ocorrendo então crescimento vascular e aumento da síntese de colagénio através da proliferação dos fibroblastos (38). Em suma, os FC são péptidos que estão especialmente envolvidos na geração de condições ideais para a cicatrização (33).

Para a angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros pré-existentes) ocorrer, necessita da presença de uma matriz extracelular para permitir a migração, divisão e a alteração fenotípica das células endoteliais. Os FC obtidos das plaquetas, para além da sua atividade nos tecidos, interagem com outros FC, colmatando na ativação da expressão genética e na produção de proteínas, que parece favorecer a atividade celular (35).

Alguns dos importantes FC presentes no PRF são (26, 39, 40):

- Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (**PDGFs**) – Regulador da migração, proliferação e sobrevivência das linhagens celulares mesenquimatosas. Tem um relevante papel na regeneração periodontal e na cicatrização da ferida. Possui recetores na gengiva, ligamento periodontal e cemento e permite ativar

fibroblastos e osteoblastos, promovendo a síntese proteica e atuando também como agente de quimiotaxia nestes tecidos.

- Fator de Crescimento Transformador Beta 1 (**TGF- β 1**) – Regulador inflamatório com capacidade de induzir a fibrose. É um ativador de fibroblastos - que são importantes intervenientes na divisão celular e produtores de colagénio.
- Fator de Crescimento Endotelial Vascular (**VEGF**) – É um iniciador da angiogénese.
- Fator de Crescimento semelhante à Insulina (**IGF**) – Regulador da proliferação e diferenciação da maioria das células.

A Tabela I sintetiza as Funções dos FC armazenados em plaquetas.

Tabela I: Funções dos FC armazenados em plaquetas (41)

PDGF	Estimula replicação celular Promove angiogénese Promove epitelização Promove formação tecido de granulação
TGF - β 1	Síntese de colagénio/matriz extracelular e inibição da sua degradação Supressão da proliferação celular ; imunossupressão
VEFG	Promove angiogénese
IGF	Quimiotaxia Crescimento/regeneração muscular Osteogénese Síntese proteica

Atualmente, técnicas descritas na literatura (enxertos ósseos e/ou materiais sintéticos) não atingem a complexidade da estrutura periodontal provocando a anquilose dentária (31).

Estudos histológicos e mais recentemente, clínicos, com plaquetas ricas em fibrina têm mostrado resultados significativos no tratamento de regeneração periodontal, devido à ação primária das plaquetas em ativar os processos de proliferação, migração e diferenciação de reservatórios celulares que possibilitam a regeneração e cicatrização (37).

2.1.1.2 Evolução Histórica da Fibrina Rica em Plaquetas (PRF)

Houve, nas últimas décadas, uma grande evolução e desenvolvimento de biomateriais utilizados em Medicina Dentária. Assim sendo, é importante compreender como surgiu a aplicação dos materiais derivados do sangue, desde as colas de fibrina até aos concentrados plaquetários (37). Derivado dos complexos e variados protocolos, a utilização e uso de adesivos de fibrina têm sido controversos, nos últimos anos. Embora descritos na literatura, estes biomateriais foram alvo de críticas por serem produtos derivados do sangue e deste modo, apresentarem riscos de segurança biológica com a sua aplicação. A cola de fibrina foi assim, o primeiro biomaterial composto por concentrado de fibrinogénio (42).

Nos anos 70, a potencialidade regenerativa das plaquetas foi introduzida por *Ross et al.*, descrevendo a potencialidade dos FC presentes nas plaquetas – aumento da produção de colagénio, mitose celular, angiogénese, quimiotaxia, diferenciação celular, entre outras (38).

Nos anos 80, colas de fibrina foram usadas como colas cirúrgicas e agentes hemostáticos devido aos seus positivos efeitos na cicatrização e recuperação tecidual (37, 40).

Uma das inovações na engenharia tecidual foi o uso de concentrados de plaquetas, principalmente em duas formas: plasma rico em plaquetas (PRP) e fibrina rica em plaquetas (PRF) (38).

O uso de concentrados de plaquetas para melhorar a cicatrização na área da Medicina dentária foi primeiramente documentado por Whitman *et al.* Neste contexto, diversos protocolos têm sido desenvolvidos, durante a última década (2, 27).

O PRP – primeira geração de concentrado plaquetário (26, 37, 43) – é o resultado da centrifugação do sangue do próprio paciente com concentrações de plaquetas superiores aos basais, sendo uma fonte natural de FC (42, 44). É coletado antes da intervenção cirúrgica, num recipiente com um anticoagulante lá colocado (37) e obtido, principalmente, através de centrifugação, e ativado pela adição de trombina e iões de cálcio (42), ocorrendo o isolamento das plaquetas, sendo assim um aditivo cirúrgico bioativo (38).

Deste modo, o PRP constitui um modo de introduzir FC na ferida cirúrgica e potenciar os efeitos do coágulo na reparação dos tecidos (44).

Contudo e, apesar dos resultados positivos descritos na literatura (26) em áreas como a ortopedia, cosmética, cirurgia maxilo facial e implantologia (45) existem algumas limitações associadas a este material: o complexo protocolo e o facto de a trombina utilizada (geralmente de origem bovina) poder estar associada ao desenvolvimento de anticorpos tanto de anti trombina como dos anti fatores V e XI, resultando em risco de alterações na coagulação e um elevado risco de infeção (42).

Devido às restrições legais associadas ao manuseamento de sangue, e com o objetivo de tentar diminuir as limitações do uso de PRP, nasce uma nova família de concentrados plaquetários, desenvolvido por Chouckroun *et al.*, em França – uma modificação do PRP (40, 43) que elimina os possíveis riscos associados ao uso de trombina de origem bovina (35).

Surge assim o PRF, que corresponde à segunda geração de concentrados plaquetários (13, 15-17, 26, 37, 46) e é definido como sendo um biomaterial de fibrina rico em plaquetas e leucócitos (24, 26, 47-49).

O PRF é formado por uma matriz tridimensional (20, 26) de fibrina polimerizada, que serve como substrato a uma migração celular eficiente, bem como uma proliferação celular otimizada (24).

O conceito de PRF de Chouckroun fundamenta-se na complexa matriz de fibrina que é formada durante o processo mecânico que ocorre durante a formação do coágulo (sendo estruturalmente bastante diferente da fibrina) (26, 50, 51).

A fibrina é formada a partir do fibrinogénio e possui um papel determinante na agregação plaquetária, durante a hemóstase. Transforma-se e atua como uma cola biológica, capaz de consolidar a apreensão de plaquetas inicial, constituindo uma espécie de barreira aquando da coagulação (52).

No fim, o fibrinogénio é o substrato final de todas as reações de coagulação, tratando-se de uma proteína solúvel que é transformada em fibrina (insolúvel), pela ação da trombina. (52)

Além disso, a polimerização progressiva do PRF proporciona uma incorporação aumentada dos FC circulantes nas malhas da matriz de fibrina. Tal configuração implica um aumento da vida útil dos FC, isto porque estes são assim mantidos *in situ* durante um período

conveniente, aquando do início da remodelação celular da matriz cicatricial e, assim estimulados para iniciar a reconstrução do local afetado (47).

Assim sendo, é a matriz de fibrina que suporta os FC e auxilia os elementos realmente responsáveis pelo potencial terapêutico do PRF (3).

Este biomaterial autólogo providencia assim os mediadores bioquímicos necessários potenciadores da reconstrução do periodonto (26).

O PRF representa uma evolução do conceito terapêutico dos concentrados de plaquetas pois, ao contrário dos outros concentrados de plaquetas usados até então, apresenta algumas características benéficas e vantajosas (25).

As principais vantagens do PRF descritas na literatura são (53, 54):

- Completamente autólogo;
- Libertação prolongada dos FC por sete a onze dias;
- Técnica simples, rápida e sem elevado custo;
- Sem requisito de uso de qualquer aditivo como a trombina bovina;
- Sem reações adversas imunológicas;
- Sem risco de infeções;
- Efeitos anti-inflamatórios;
- Agente de resposta imunológica.

2.1.1.3 Protocolo de preparação de PRF

A classificação proposta por Dohan *et. al.* (48) faz a divisão dos concentrados plaquetários em quatro categorias, consoante a concentração de leucócitos e fibrina:

- P-PRP: Plasma rico em plaquetas puro;
- L-PRP: Plasma rico em plaquetas e leucócitos;
- P-PRF: Fibrina rica em plaquetas puras;
- L-PRF: Fibrina rica em plaquetas e leucócitos.

Os diferentes protocolos de preparação de PRP são muito semelhantes no geral, no entanto, o anticoagulante usado, a velocidade e a duração da centrifugação podem diferir (35).

Presentemente, o protocolo de produção de PRF, proposto e elaborado por Choukroun *et al.*, é considerado a forma mais simples e mais económico de produção de concentrado de plaquetas (17), sem qualquer uso de anticoagulante, trombina bovina ou cloreto de cálcio para a ativação plaquetária e polimerização da fibrina (50).

A produção autóloga do PRF é realizada através da colheita de uma amostra de sangue do paciente sem qualquer adição de anticoagulantes, seguido de centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos.

A camada superior do tubo – plasma – é removida e coleta-se a fração intermédia esbranquiçada (matriz de fibrina contendo plaquetas e citoquinas) que fica imediatamente acima da camada de glóbulos vermelhos (última camada, na parte inferior). (54-56)

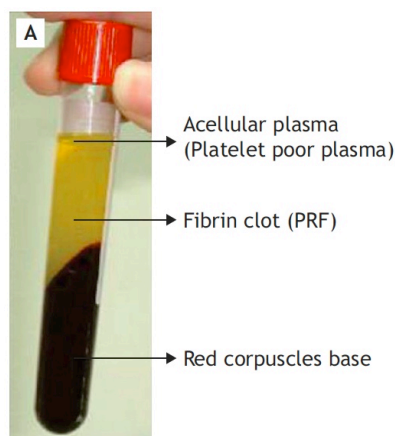


Figura 1: Formação do coágulo de fibrina, formado acima da camada de leucócitos, após centrifugação (50).

A obtenção final do coágulo de PRF é feita em poucos minutos, com a ausência de anticoagulante, a ativação das plaquetas é permitida pelo simples contato do sangue com as paredes do tubo, iniciando-se o processo da via intrínseca da cascata de coagulação (54).

Durante lenta centrifugação, a agregação aumentada de FC circulantes nos emaranhados de fibrina ocorre, conferindo à sua membrana uma arquitetura fisiológica propício ao processo de reparação tecidual (1, 52, 57).

O coágulo de PRF é removido com instrumento adequado esterilizado e é comprimido, criando uma densa membrana de PRF, elástica, que pode ser utilizada em várias aplicações (5, 52). Ao contrário de concentrados plaquetários anteriores, este procedimento é económico, simples e totalmente autólogo (5).

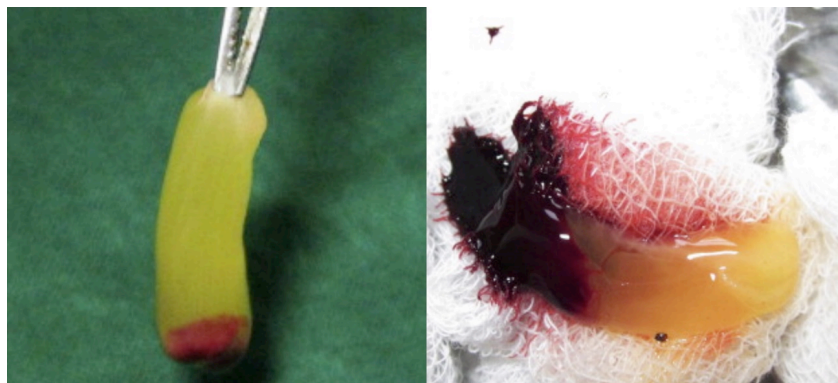


Figura 2: PRF após centrifugação e pronto a ser utilizado (42).

2.1.1.4 Estudos clínicos com PRF

Após pesquisa bibliográfica descrita na secção de material e métodos obtiveram-se 14 artigos, dos quais após leitura integral, se seleccionaram apenas seis artigos de investigação que têm pelo menos como um dos objetivos determinar a eficiência do PRF na regeneração periodontal em doentes com doença periodontal. De uma forma sumária, são descritos os diversos estudos incluídos e os seus resultados na tabela I.

As aplicações do PRF incluem o tratamento de sequelas da doença periodontal incluindo recessões gengivais e, mais recentemente, regeneração óssea no defeitos intra-ósseos periodontais (DIP) (5), permitindo eventos celulares conducentes à regeneração periodontal (58).

As lesões de furca nos dentes molares, são igualmente uma das principais sequelas da doença periodontal pois, derivado à sua anatomia (entradas pequenas, convexidades, concavidades e cristas presentes), são de difícil acesso a instrumentos de terapia periodontal (59).

Bajaj Ar *et al.* concluíram que o uso terapêutico de PRF e PRP no tratamento de lesões de grau II em dentes molares mandibulares, em 42 pacientes com periodontite crónica, foram superiores comparativamente ao grupo de controlo: cirurgia de retalho de acesso (OFD). Parâmetros clínicos e radiológicos, incluindo profundidade de sondagem (PS) e perda de aderência clínica (CAL) foram medidos ao longo de nove meses para verificar a eficácia do tratamento com métodos. Clinicamente, a regeneração destas lesões acontece quando há aumento CAL e preenchimento ósseo que se repercute na redução ou eliminação tanto dos componentes horizontais como das verticais da lesão. Neste estudo ficou demonstrado que tanto o uso de PRP como de PRF foi efetivo no tratamento das lesões, com cicatrização e sem complicações. A utilização destes compostos parece diminuir o custo da terapia regenerativa bem como o tempo dispensado. Contudo, não se concluem diferenças nos parâmetros clínicos e radiográficos analisados, embora o PRF apresente vantagens quando comparado com o PRP: O PRF produzido como membrana serve como matriz que acelera a cicatrização dos bordos gengivais, dispendendo menos tempo comparado ao PRP (59).

Sharma e Pradeep avaliaram também a eficácia do PRF associado ao desbridamento radicular no tratamento de lesões de furca mandibulares de grau II comparada com a técnica de desbridamento radicular isolada. A utilização do PRF demonstrou ser eficaz; houve uma redução da profundidade de sondagem e aumento dos níveis de aderência (horizontais e verticais).

Verificou-se que o completo fecho de lesões de furca ocorreu em 66,7% dos casos e que em pacientes com lesões residuais de furca, em 87% dos casos reduziram-se para grau I. (60)

MK, Thorat *et al.* avaliaram com o seu estudo, o efeito do PRF com OFD em defeitos DIP em 32 pacientes com periodontite crônica, recorrendo a aspetos clínicos e radiográficos (CAL, PS, índice de placa bem, índice de hemorragia e nível da margem gengival). Dos 32 pacientes, 16 realizaram a OFD e os restantes foram sujeitos ao mesmo procedimento, porém com a aplicação de PRF. Verificou-se uma redução da PS e um aumento dos níveis de aderência clínica em ambos os grupos, mais evidente no grupo do PRF. O mesmo estudo mostra ainda que a percentagem da redução dos DIP é maior nos casos onde foi aplicado PRF, sendo este resultado estatisticamente significativo. Contudo, afirmam ser necessário mais estudos que apoiem esta evidência clínica (61).

Por sua vez, Chang, Yu. *et al.*, no seu estudo a um sujeito do sexo feminino de 38 anos de idade, diagnosticada com periodontite crônica, avaliaram radiograficamente e clinicamente, as alterações de seis meses após a aplicação de PRF, nos DIP. A membrana de PRF foi aplicada nas áreas com lesão nos dentes 36 e 27 bem como nas lesões de furca. Verificou-se que a utilização de PRF foi efetiva, avaliando-se a densidade óssea radiográfica bem como avaliação clínica, nomeadamente havendo redução da profundidade das bolsas periodontais e aumento da adesão clínica, o que fundamenta uma regeneração periodontal verdadeira, significando nova aderência. O aumento da adesão clínica, fundamenta o resultado positivo e efetividade do PRF na regeneração periodontal, visto que significa uma cicatrização pela presença de um epitélio de junção recém formado entre os tecidos regenerados e a superfície radicular. Radiologicamente, a aplicação de PRF pareceu aumentar a intensidade radiográfica, seis meses depois, nas áreas de lesão envolvidas (58).

Por último, Pradeep, AR *et al.*, na análise de 90 áreas de Defeitos intra-ósseos de três paredes compararam o uso do PRF associado à técnica de desbridamento cirúrgico com PRF associado ao mesmo procedimento e outro grupo apenas com a técnica de desbridamento cirúrgico. Definiram Defeito Intra Ósseo (DIP) de três paredes como a distância igual ou maior que 3 mm medida desde a crista alveolar até à base do defeito ósseo, na radiografia intraoral periapical. A diminuição na medição de profundidade de sondagem não é o único resultado significativo, porém é um dos mais importantes parâmetros pois é o que permite o acesso à instrumentação durante a fase de manutenção. Para estes autores, um dos mais importantes

resultados na regeneração periodontal é o ganho de aderência clínica. No seu estudo verificaram que, nos três grupos de amostras testados houve uma significativa redução na medição da profundidade de sondagem e um ganho de aderência clínica. Contudo, estes resultados foram mais significativos nos grupos testados com o PRF e o PRP do que no grupo da técnica de desbridamento cirúrgico. O preenchimento ósseo verificado nos grupos de PRF e PRP suporta a teoria das vantagens dos FC que aceleram a cura e cicatrização dos tecidos moles e duros. Embora tenham resultados semelhantes entre si nos grupos de PRF e PRP, os autores defendem a utilização do PRF ao invés do PRP devido às suas vantagens comuns a outros autores: técnica simples, econômica e a matriz densa de fibrina, rápido processo de cicatrização e regeneração e baixo nível de infecção pelo não uso de substâncias exógenas que o PRP usa (trombina para ativação) (4).

Tabela II: Características gerais dos estudos realizados.

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Grupos de Estudos	Resultados
Sharma et al., 2011 (62)	Clínico Randomizado Controlado 9 meses de duração	42 participantes (56 locais analisados)	Grupo de Controlo: OFD (n=20) Grupo Testado: OFD + PRF (n=22)	PS e DIP com resultados estatisticamente significativamente positivos em relação ao grupo de controlo
Sharma et al., 2011 (60)	Clínico Randomizado Controlado 9 meses de duração	18 participantes (36 locais analisados)	Grupo de Controlo: OFD (n=18) Grupo Testado: OFD + PRF (n=18)	PS, CAL e DIP com resultados estatisticamente significativos positivos em relação ao grupo de controlo
Thorat et al., 2011 (61)	Clínico, Controlado, 9 meses de duração	32 participantes (32 locais analisados)	Grupo de Controlo: OFD (n=16) Grupo Testado: OFD + PRF (n=16)	PS, CAL e DIP com resultados estatisticamente significativos positivo (técnica cirúrgica com uso de PRF) comparativamente ao uso exclusivo de técnica cirúrgica
Chang, Yu. et al., 2011 (58)	<i>Case report</i>	1 Participante	(n = 1)	PS, CAL e DIP com resultados estatisticamente significativos positivos
Bajaj et al., 2012 (59)	Clínico Randomizado Controlado 9 meses de duração	42 participantes (72 locais analisados)	Grupo de Controlo: OFD (n=14) Grupo Testado 1: OFD + PRF (n=14) Grupo Testado 2: OFD + PRP (n=14)	PS, CAL e DIP com resultados estatisticamente significativos nos grupos testados com PRF ou PRP associados a técnica cirúrgica comparativamente á técnica cirúrgica usada isoladamente
Pradeep AR et al., 2012 (4)	Clínico, Randomizado Duplamente cego Controlado 9 meses de duração	54 participantes	Grupo Controlo: OFD (n= 18) Grupo Testado 1: OFD + PRF (n=18) Grupo Testado 2: OFD + PRP (n=18)	DIP (primariamente), PS e CAL (secundariamente) com resultados estatisticamente significativos positivos

DISCUSSÃO

A literatura existente com aplicabilidade clínica é muito escassa. Da pesquisa efetuada apenas seis estudos foram encontrados. Dos seis estudos incluídos, cinco efetuaram randomização da amostra, o que permite um maior grau de evidência científica e corroborar a hipótese testada (5). Por outro lado, o *case report*, de Chang, Yu *et al.* (58), embora não seja fonte de alto nível de evidência científica, permite o relato de um caso de periodontite crônica localizada em dois dentes com lesões avançadas, em que se evidencia que o recurso ao uso de PRF é positivo, tendo um resultado efetivo ao fim de 6 meses.

Em apenas um dos ensaios foi assegurado “*allocation concealment*”, o que previne o enviesamento do estudo (63).

Em todos os estudos, os pacientes com patologias sistêmicas e fumadores foram excluídos, o que permite um maior controlo de enviesamento de resultados. Foram incluídos apenas participantes com periodontite crônica, tendo sido os restantes excluídos (por exemplo, periodontite agressiva), visto serem fatores que influenciam os resultados da terapia periodontal (4, 61), principalmente em resultados pós cirúrgicos (4). Nos estudos de avaliação do uso do PRF em DIP de 3 paredes, os pacientes com lesões de furca foram igualmente excluídos (4, 62)

Os critérios para inclusão de DIP, foi evidência radiológica de $DIP \geq 3mm$. Além do mais, a amostra populacional foi bastante reduzida nos seis estudos (variando de 1 a 54 participantes), não tendo sido efetuado cálculo amostral em nenhum deles.

A duração dos estudos foi também reduzida que impossibilitam a análise dos resultados a longo prazo.

A terapia periodontal está dividida em três fases: fase de suporte, fase dirigida à causa (não cirúrgica) e fase cirúrgica. As duas primeiras que antecedem a fase cirúrgica, são fundamentais para que o tratamento cirúrgico tenha sucesso. Deste modo, permitem que haja diminuição da carga bacteriana na cavidade oral e consequentemente haja redução da inflamação periodontal. Fazem também parte as instruções de higiene oral, instrumentação oral (que incluir os ultrassons e recurso a curetas) e o tratamento químico. (64) Em todos os estudos efetuados, a terapia periodontal pré cirúrgica foi iniciada. Todos mencionam as instruções de higiene e instrumentação sub e supra gengival semanas antes do procedimento cirúrgico.

Cada um dos estudos usou métodos e instrumentos convencionais para medição dos resultados, segundo a Science and Therapy Committee of the American of the Periodontology (62), tais como a PS, CAL e DIP.

O método de preparação do PRF utilizado foi semelhante a todos, usando o Protocolo desenvolvido por Choukroun *et al* (48).

Um ponto interessante de análise é que os vários autores foram os mesmos nos estudos, excepto os estudos de Thorat *et al* e Chang, Yu *et al*. (58, 61)

Verificou-se em todos os estudos que o PRF apresenta diferenças significativas nos parâmetros clínicos e radiográficos quando comparado a técnica cirúrgica de desbridamento e retalho exclusiva. Os estudos de Sharma *A et al* demonstra também que há uma melhoria da recessão gengival, havendo um movimento coronal da gengiva, o que apoia a teoria do uso terapêutico do PRF na regeneração periodontal (5, 60, 62).

Nos dois estudos em que compararam grupos de controlo com um grupo utilizador de PRP e outro utilizador de PRF. Ambos os materiais demonstraram terem resultados positivos nas lesões de furcas e DIP em 3 paredes. Apesar dos resultados muito semelhantes para ambos os grupos de concentrados plaquetários, os autores encontraram mais vantagens no uso associado ao PRF, tais como o menor tempo de cicatrização e a preparação simples. (4, 59)

Em todos os estudos obtiveram-se resultados positivos para possível regeneração periodontal associado ao uso de PRF: diminuição dos valores de PS e CAL, lesões de furca diminuíram para grau I e aparente aumento de volume ósseo no exame radiográfico. Contudo, fica por demonstrar uma regeneração periodontal verdadeira, onde se possa verificar a integridade das camadas tecidulares do periodonto.

Embora seja imperativo que haja mais investigações e estudos clínicos, a consistência dos resultados observados nestes estudos indica que o PRF é uma aposta promissora, benéfica, económica e mais simples no tratamento da regeneração periodontal.

CONCLUSÃO

O PRF, uma nova geração de concentrados plaquetários, possui na sua estrutura de fibrina, leucócitos, plaquetas, proteínas e fatores de crescimento que, são intervenientes do processo regenerativo dos tecidos moles e ósseo.

Embora existam poucos estudos sobre a eficácia do uso deste biomaterial, houve uma consistência de resultados positivos nos seis estudos clínicos incluídos nesta monografia. Todos mostram uma significância estatística em termos clínicos e radiográficos no uso do PRF.

Embora se mostre ser uma opção promissora com técnica simples e baixo custo económico, são necessários mais estudos longitudinais, multicentrados, com amostras e follow-up maiores que confirmem um maior grau de evidência científica relativamente à utilização do PRF na regeneração periodontal completa, condição que poderá proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Mani A. PRF - AN ASSET TO PERIODONTAL REGENERATION. *Pravara Med Rev.* 2016;8(3):4-9.
2. Wang ZS, Feng ZH, Wu GF, Bai SZ, Dong Y, Chen FM, et al. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Sci Rep-Uk.* 2016;6.
3. Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. *Periodontol 2000.* 2012;59(1):203-27.
4. Pradeep AR, Rao NS, Agarwal E, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontology.* 2012;83(12):1499-507.
5. L R. Potential of platelet rich fibrin in regenerative periodontal therapy: literature review. *Canadian Journal of Dental Hygiene* 2013;47(1):33-7.
6. Requicha JF, Viegas CA, Muñoz F, Reis RL, Gomes ME. Periodontal Tissue Engineering Strategies Based on Nonoral Stem Cells. *The Anatomical Record.* 2014;297(1):6-15.
7. Chen FM, Sun HH, Lu H, Yu Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials.* 2012;33(27):6320-44.
8. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian dental journal.* 2009;54 Suppl 1:S11-26.
9. Chapple ILC, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of clinical periodontology.* 2015;42:S71-S6.
10. Newman MG. Carranza's clinical periodontology. 11th Edition ed. St Louis 2012.
11. Polson AM. Periodontal regeneration : current status and directions. Chicago: Quintessence Books; 1994.
12. Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts. *Dental clinics of North America.* 2010;54(1):55-71.
13. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu SL, et al. Platelet-Rich Fibrin Promotes Periodontal Regeneration and Enhances Alveolar Bone Augmentation. *Biomed Research International.* 2013.
14. Sezgin Y, Uraz A, Taner IL, Culhaoglu R. Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral. *Brazilian oral research.* 2017;31.

15. di Lauro AE, Abbate D, Dell'Angelo B, Iannaccone GA, Scotto F, Sammartino G. Soft tissue regeneration using leukocyte-platelet rich fibrin after exeresis of hyperplastic gingival lesions: two case reports. *Journal of medical case reports*. 2015;9:252.
16. Lauritano, Avantaggiato, Candotto, Zollino, Carinci. Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this new technique. *Ann Oral Maxillofac Surg*. 2013;1(3):25.
17. Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian dental journal*. 2011;56(4):365-71.
18. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e56-60.
19. Del Corso M, Toffler M, Dohan Ehrenfest D. Use of an autologous leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) membrane in post-avulsion sites: an overview of Choukroun's PRF. *J Implant Adv Clin Dent*. 2010;1(9):27-35.
20. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical Oral Investigations*. 2017:1-9.
21. Dohan Ehrenfest DM, Doglioli P, de Peppo GM, Del Corso M, Charrier JB. Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biol*. 2010;55(3):185-94.
22. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) in Reconstructive Surgery of Atrophied Maxillary Bones: Clinical and Histological Evaluations. *International Journal of Medical Sciences*. 2012;9(10).
23. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, et al. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of periodontal research*. 2012;47(4):409-17.
24. Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC. Platelet- rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen- related protein expression of human osteoblasts. *Australian dental journal*. 2012;57(2):207-12.
25. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D. Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients. *Implant dentistry*. 2010;19(5):447-56.

26. Arunachalam M, Pulikkotil SJ, Sonia N. Platelet Rich Fibrin in Periodontal Regeneration. The open dentistry journal. 2016;10:174-81.
27. Lindhe J. Tratado de periodontologia clinica. 4^a ed. Rio de Janeiro 2005 2005.
28. Bartold P, Mcculloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. Periodontol 2000. 2000;24(1):253-69.
29. Anitua E, Prado R, Orive G. Bilateral sinus elevation evaluating plasma rich in growth factors technology: a report of five cases. Clinical implant dentistry and related research. 2012;14(1):51-60.
30. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Sam G. Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion. Journal of conservative dentistry : JCD. 2013;16(3):261-4.
31. Chen FM, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu ZF. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. Biomaterials. 2010;31(31):7892-927.
32. Panda S, Ramamoorthi S, Jayakumar ND, Sankari M, Varghese SS. Platelet rich fibrin and alloplast in the treatment of intrabony defect. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2014;6(2):127-31.
33. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-. 2004;91(1):4-15.
34. Borsani E, Bonazza V, Buffoli B, Cocchi MA, Castrezzati S, Scari G, et al. Biological characterization and in vitro effects of human concentrated growth factor preparation: An innovative approach to tissue regeneration. Biology and Medicine. 2015;7(5):1.
35. Raja VS, Naidu EM. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. Indian Journal of Dental Research. 2008;19(1):42.
36. Sood V, Masamatti SS, Khatri M, Kumar A, Jindal V. Platelet Concentrates-Part I. Indian Journal of Dental Sciences. 2012;4(2).
37. Mihaylova Z, Mitev V, Stanimirov P, Isaeva A, Gateva N, Ishkitiev N. Use of platelet concentrates in oral and maxillofacial surgery: an overview. Acta odontologica Scandinavica. 2017;75(1):1-11.
38. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(5):7922-9.

39. Marenzi G, Riccitiello F, Tia M, di Lauro A, Sammartino G. Influence of leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the healing of simple postextraction sockets: a split-mouth study. *BioMed research international*. 2015;2015.
40. Kökdere NN, Baykul T, Findik Y. The use of platelet-rich fibrin (PRF) and PRF-mixed particulated autogenous bone graft in the treatment of bone defects: An experimental and histomorphometrical study. *Dental research journal*. 2015;12(5):418.
41. Martinez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front Physiol*. 2015;6:290.
42. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research*. 2014;5(2):117-22.
43. Dhiman M, Kumar S, Duhan J, Sangwan P, Tewari S. Effect of Platelet-rich Fibrin on Healing of Apicomarginal Defects: A Randomized Controlled Trial. *Journal of endodontics*. 2015;41(7):985-91.
44. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *Journal of Conservative Dentistry*. 2013;16(4):284.
45. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006;24(5):227-34.
46. Uraz A, Sezgin Y, Yalim M, Taner IL, Cetiner D. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin membrane and connective tissue graft in the treatment of multiple adjacent recession defects: A clinical study. *J Dent Sci*. 2015;10(1):36-45.
47. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(3):e45-e50.
48. Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
49. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e51-5.
50. Tsai CH, Shen SY, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *J Dent Sci*. 2009;4(3):130-5.

51. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier J-B. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*. 2010;81(4):546-55.
52. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(3):e37-44.
53. Mani A, Anarthe R, Patil A, Lawande A. PRF-AN ASSET TO PERIODONTAL REGENERATION. *Pravara Medical Review*. 2016;8(3).
54. Kumar RV, Shubhashini N. Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration. *Cell Tissue Bank*. 2013;14(3):453-63.
55. Sam G, Pillai BRM. Evolution of Barrier Membranes in Periodontal Regeneration-“Are the third Generation Membranes really here? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(12):ZE14.
56. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clinical Oral Investigations*. 2016:1-8.
57. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;108(5):707-13.
58. Chang YC, Wu KC, Zhao JH. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. *J Dent Sci*. 2011;6(3):181-8.
59. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*. 2013;48(5):573-81.
60. Sharma A, Pradeep AR. Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Mandibular Degree II Furcation Defects: A Randomized Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(10):1396-403.
61. Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *Journal of clinical periodontology*. 2011;38(10):925-32.

62. Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Patients With Chronic Periodontitis With Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*. 2011;82(12):1705-12.
63. Chen F-M, Gao L-N, Tian B-M, Zhang X-Y, Zhang Y-J, Dong G-Y, et al. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 2005;76(8):1406-19.
64. Burkhardt R, Lang NP. Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation--a narrative review. *Journal of clinical periodontology*. 2014;41 Suppl 15:S98-107.

ANEXOS

PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela Estudante

ANA SOFIA FORTES BARBOSA PEDROSA

com o título: O USO DE PRF (PLATELET RICH FIBRIN) NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

24 / 05 / 2017

O Orientador



DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

24 / 05 / 2017

Aeróbica e Bateria de Pedalar

A investigadora